

Перспективы применения наносенсоров в неинвазивном исследовании электрической активности групп кардиомиоцитов человека

Турушев Никита Владимирович

Тимофеева Евгения Константиновна, Абдрахманов Арыслан Бауржанович, Нгуен Данг Куанг
Национальный исследовательский Томский политехнический университет

Авдеева Диана Константиновна, д.т.н.

nvtur90@mail.ru

Электрокардиография является ведущим и самым распространенным методом исследования электрофизиологического состояния сердца уже на протяжении века. Благодаря исследованиям электрической активности сердца стало возможным диагностировать многие сердечные заболевания и патологии, такие как аритмия, ишемия и инфаркт миокарда, кардиомиопатия и т.д. Одной из развивающихся отраслей электрокардиографии является регистрация электрической активности отдельных групп кардиомиоцитов для выявления признаков внезапной сердечной смерти. За 2015-2016 годы, согласно Росстат, от данного феномена пострадало около 460 тысяч человек [1]. Сам феномен является очень опасным, так как возможность его возникновения трудно предсказать, а значит, принять меры противодействия и своевременного оказания медицинской помощи.

На данный момент существует множество стратифицирующих методик определения групп риска пациентов, подверженных внезапной сердечной смерти в будущем. Самым распространенным является метод Симсона, направленный на исследование регулярной электрической активности отдельных групп кардиомиоцитов. В 1987 году Симсон выдвинул предположение [2], что при патологиях сердца в общей картине электрической активности появляются характерные микропотенциалы, свидетельствующие об аномальной работе клеток сердца. Сама методика заключалась в продолжительном исследовании работы сердца в широком диапазоне частот с последующим усреднением похожих комплексов PQRSST с синхронизацией по R-зубцу. Данная методика позволяла определять регулярные низкоамплитудные компоненты кардиосигнала, усиливая их и компенсируя случайные шумы. Применение данной методики было обусловлено техническим уровнем того времени, который не позволял в полной мере бороться с влиянием электромагнитных шумов и компенсировать недостатки первичных преобразователей.

Целью исследования являлось определить перспективность использования разработанных наносенсоров для исследования электрической активности сердца и определить степень достоверности метода Симсона при использовании современного высокочувствительного измерительного оборудования.

Исследование проводилось на базе научно исследовательского института кардиологии города Томска с применением специально разработанного в лаборатории № 63 Томского политехнического университета электрокардиографа высокого разрешения с частотным диапазоном измерения 0-10000 Гц, способного улавливать микропотенциалы отдельных групп кардиомиоцитов амплитудой от 1 мкВ до 100 мкВ и длительностью от 0,3 до 100 мс [3]. Применяемый электрокардиограф не имеет входных фильтрующих звеньев. В качестве первичных преобразователей использовались поверхностные наносенсоры, обладающие высокой помехоустойчивостью и практически не подверженные поляризации в процессе эксплуатации [4]. Биопотенциалы снимались неинвазивно при помощи биполярного отведения, использовалось 3 канала. Электроды накладывались согласно схеме исследования Холтера. Исследования проводились на группе добровольцев в количестве 80 человек, разделенных на 4 основные категории согласно их анамнезу.

В ходе исследования измеренная биоэлектрическая активность сердца оценивалась по критериям Симсона. Оценка по критериям осуществлялась для усредненной электрокардиограммы и единичного цикла, полученного на разработанном электрокардиографе высокого разрешения.

Результаты проведенных исследований показали, что метод Симсона не является исчерпывающим для определения признаков внезапной сердечной смерти в условиях существующего технического уровня измерительного приборостроения. В результате проведенных измерений выяснилось, что у определенных пациентов на единичном кардиоцикле критерии Симсона выполнялись, в то время, как на усредненной электрокардиограмме результат был противоположным.

Так же было выявлено, что кроме регулярных микропотенциалов значимыми для определения признаков внезапной сердечной смерти является исследование нерегулярных микропотенциалов клеток миокарда, которые при усреднении сигнала теряются, как неперiodические шумы. Исследование показало, что применяемые наносенсоры в комплексе с разработанным электрокардиографом высокого разрешения позволяют регистрировать нерегулярные микропотенциалы в условия клиники, а получаемая электрокардиограмма является более информативной, чем стандартная.

Данное исследование показало необходимость улучшения существующих систем электрофизиологического исследования сердца соответственно уровню технического развития вычислительной

и измерительной техники, а так же существующих методов стратификации пациентов и всего населения в целом по степени риска возникновения феномена внезапной сердечной смерти.

Использование разработанных поверхностных наносенсоров в исследовании групп кардиомиоцитов позволяет получить более подробную информацию о состоянии сердца человека и лучше изучить его электрофизиологические свойства без инвазивного вмешательства в организм.

Список публикаций:

- [1] Официальный сайт ФГГС «Росстат». Ожидаемая продолжительность жизни при рождении. URL: www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/demo24-2.xls (дата обращения: 16.01.2017)
- [2] Buxton A E, Simson M.B., Falcone R.A. et al. Results of signal-averaged electrocardiography and electrophysiologic study in patients with nonsustained ventricular tachycardia after healing of acute myocardial infarction // *The American journal of cardiology*. -1987. – Т. 60. – С.80-85.
- [3] Турушев Н.В. Электрокардиограф для неинвазивной регистрации спонтанной активности клеток миокарда с целью раннего обнаружения признаков внезапной сердечной смерти: дис. ... канд. техн. наук.:05.11.17. - Томск, 2016. -303 с.
- [4] Avdeeva D.K., Klubovich I.A., Penkov P.G. et al.: Results of medical nanoelectrodes use in electrocardiographic Research // *The 6th International conference on bioinformatics and biomedical engineering (ICBBE 2012) proceedings: Шанхай, 17-20 May 2012 year; New York: IEEE, 2012. – 3. – P. 263-266*

Электронно-конформационная модель рианодиновых каналов сердечной клетки

Шевченко Мария Ивановна

Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина

Москвин Александр Сергеевич, д.ф.-м.н.

maria.shevchenko19@mail.ru

Динамика внутриклеточного кальция (Ca^{2+}) лежит в основе функционирования сердечных клеток, являясь центральным звеном электромеханического сопряжения в рабочих кардиомиоцитах и формирования сердечного ритма в клетках синусно-предсердного узла. Сокращения сердечных клеток активируются повышением концентрации внутриклеточного Ca^{2+} , большое количество которого периодически высвобождается из просвета люмена терминальных цистерн (ТЦ) саркоплазматического ретикулума (СР) в результате процесса, называемого “кальцием вызванного высвобождения кальция” (КВВК). Особенностью КВВК является триггерный характер высвобождения большого количества Ca^{2+} из СР в ответ на стимуляцию в виде относительно небольшого количества Ca^{2+} , поступающего из внеклеточной среды через сарколеммальные каналы L-типа. Высвобождение кальция из СР происходит через лиганд-активируемые рианодиновые рецепторы (RyR каналы) в ответ на локальное повышение концентрации Ca^{2+} в так называемом диадном пространстве (или субпространстве) между сарколеммой и мембраной СР. RyR-канал – самый большой из известных ионных каналов с молекулярной массой более 2 МДа играет центральную роль во внутриклеточной кальциевой динамике кардиомиоцитов, нарушение его функционирования приводит к острой сердечной недостаточности и аритмиям. Моделирование RyR-каналов и динамики ионов Ca^{2+} в целом является одной из важнейших задач современной биофизики и математической физиологии. Как и все ионные каналы, RyR-канал имеет огромное число внутренних электронных и конформационных степеней свободы. Традиционным подходом к моделированию стохастической динамики RyR-каналов являются т.н. марковские схемы предполагающие существование набора различных (открытых и закрытых) состояний, описываемых в рамках теории марковских цепей. Очевидно, что эти модели, несмотря на их популярность, вряд ли могут претендовать на адекватное описание механизмов формирования специфических свойств и понимания природы функционирования RyR-каналов. В работах [1-3] была предложена и развита электронно-конформационная (ЭК) модель одиночного RyR-канала и кластера RyR-каналов, учитывающая как быстрое связывание с ионами Ca^{2+} , так и медленную конформационную динамику, и способная описать важнейшие особенности поведения изолированных и взаимодействующих RyR-каналов в рабочих кардиомиоцитах и клетках водителя ритма.

В данной работе представлен обзор основных положений ЭК модели, а также результатов компьютерного моделирования динамики одиночных RyR-каналов и кластеров каналов в так называемых высвобождающих единицах сердечных клеток.

Работа выполнена при поддержке Министерства Образования и Науки РФ, проект № 5719.

Список публикаций:

- [1] A.S. Moskvina, M.P. Philipiev, O.E. Solovyova, P. Kohl, V.S. Markhasin, *Dokl. Biochem. Biophys.* 400: 32. 2005; *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 90: 88–103. 2006.
- [2] A.S. Moskvina, A.M. Ryvkin, O.E. Solovyova and V.S. Markhasin, *JETP Lett.* 93, 403 (2011).
- [3] A.S. Moskvina, B.I. Iaparov, A.M. Ryvkin, O.E. Solovyova, V.S. Markhasin, *JETP Lett.* 2015, 102, 62–68 (2015).